

ANNÉE 1927

THÈSE

N° 468

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

JEAN JAUFFRET

Ancien Assistant du Laboratoire de Physiologie de Genève
Ancien 1^{er} Assistant
de la Polyclinique Chirurgicale de l'Université de Genève
Ancien 1^{er} Assistant et Chef des Travaux
de Médecine Opératoire de Genève
Médecin Diplômé de la Confédération Helvétique
Né le 24 Août à Toulon 1894 (Var)

INJECTIONS D'EXTRAITS

DE GLANDES A SÉCRÉTION INTERNE

DANS LES

VENTRICULES CÉRÉBRAUX

Président : M. ROGER, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

—
1927

THESE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

1 Jan.

ANNÉE 1927

THÈSE

N° _____

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

JEAN JAUFFRET

Ancien Assistant du Laboratoire de Physiologie de Genève

Ancien 1^{er} Assistant

de la Polyclinique Chirurgicale de l'Université de Genève

Ancien 1^{er} Assistant et Chef des Travaux

de Médecine Opératoire de Genève

Médecin Diplômé de la Confédération Helvétique

Né le 24 Août à Toulon 1894 (Var)

INJECTIONS D'EXTRAITS

DE GLANDES A SÉCRÉTION INTERNE

DANS LES

VENTRICULES CÉRÉBRAUX

Président : M. ROGER, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

Anatomie.	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale.	CUNÉO.
Physiologie.	ROGER.
Physique médicale.	STROHL.
Chimie organique et chimie générale.	DESGREZ.
Bactériologie.	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale.	SICARD.
Pathologie chirurgicale.	LECÈNE.
Anatomie pathologique.	ROUSSY.
Histologie.	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale.	TIFFENEAU.
Thérapeutique.	CARNOT.
Hygiène.	Léon BERNARD.
Médecine légale.	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	MÉNÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée.	RATHERY.
Clinique médicale.	GILBERT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
Hygiène et clinique de la première enfance.	WIDAL.
	MARFAN.
	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies des enfants.	
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux.	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.	TEISSIER.
Clinique chirurgicale.	DELBET.
	HARTMANN.
	LEJARS.
Clinique ophtalmologique.	GOSSET.
	TERRIEN.
	LEGUEU.
Clinique urologique.	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique d'accouchements.	
Clinique gynécologique.	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale.	DUVAL.
Clinique prophylactique.	SERGENT.
Professeur sans chaire.	ROUVIERE.
	BRANCA.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
ABRAMI	Pathologie médicale.	HOVELACQUE.	Anatomie.
AUBERTIN.	Pathologie médicale.	JOYEUX	Parasitologie.
BASSET.	Pathologie chirurgi- cale.	LABBÉ (Henri).	Chimie biologique.
BAUDOUIN.	Pathologie médicale.	LARDENNOIS.	Pathologie chirurgi- cale.
BINET.	Physiologie.	LEMAITRE.	Oto-rhino-laryngolo- gie.
BLANCHETIÈRE.	Chimie biologique.	LÉVY SOLAL.	Obstétrique
BRULÉ.	Pathologie médicale.	LHERMITTE.	Pathologie mentale.
CADENAT.	Pathologie chirurgi- cale.	LIAN.	Pathologie médicale.
CHAMPY.	Histologie.	MATHIEU.	Pathologie chirurgi- cale.
CHIRAY.	Pathologie médicale.	METZGER.	Obstétrique.
CLERC.	Pathologie médicale.	MONDOR.	Pathologie chirurgi- cale.
DEBRÉ.	Hygiène.	MOURE.	Pathologie chirurgi- cale.
I. de JONG.	Anatomie pathologi- que.	MULON.	Histologie.
DUVOIR	Médecine légale.	PHILIBERT.	Bactériologie.
ÉCALLE	Obstétrique.	RICHET Fils.	Physiologie.
FIESSINGER.	Pathologie médicale.	VAUDESCAL.	Obstétrique.
FOIX.	Pathologie médicale.	VERNE.	Histologie.
GARNIER.	Pathologie expéri- mentale.	VELTER.	Ophthalmologie.
HARVIER.	Pathologie médicale.		
HEITZ-BOYER.	Urologie.		

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.		MM.	
GOUGEROT.	Pathologie médicale.	RETTERER.	Histologie.
GUÉNIOT.	Obstétrique.	TANON.	Pathologie médicale.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM	
ALGLAVE	Clinique chirurgicale.	LÉRI.	Clinique médicale.
AUVRAY.	Clinique chirurgicale.	LÉPER.	Clinique médicale.
CHEVASSU. . . .	Clinique chirurgicale.	MOCQUOT. . . .	Clinique chirurgicale
LAIGNEL-LAVASTINE. .	Clinique médicale.	PROUST.	Clinique chirurgicale
LE LORIER. . . .	Clinique obstétricale.	RIBIERRE. . . .	Clinique médicale.
LEREBoullet. .	Clinique médicale infantile.	SCHWARTZ. . . .	Clinique chirurgicale.
		VILLARET. . . .	Clinique médicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé. . . .	}	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidents du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT		Éducation physique.
LEDoux-LEBARD		Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

En toute affection filiale.

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR G.-H. ROGER

DOYEN DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

PROFESSEUR DE PHYSIOLOGIE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR

*En témoignage de ma respectueuse
et très profonde gratitude.*

AU PROFESSEUR Mlle LINA STERN

PROFESSEUR DE PHYSIOLOGIE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE MOSCOU

*qui, lorsqu'elle était professeur de
chimie physiologique à Genève,
m'a guidé et conseillé dans
l'exécution de ce travail.*

I

L'étude des glandes à sécrétion interne a pris, au point de vue physiologique et au point de vue clinique, dans les derniers cinquante ans, une place de plus en plus importante.

C'est Brown-Séquard qui, le premier, par des expériences célèbres, a attiré l'attention sur les fonctions des glandes dont les produits de sécrétion se déverseraient directement dans le sang.

A la suite de ces expériences une foule de travaux sur les glandes à sécrétion interne virent le jour. Ces travaux fournirent la certitude que certaines glandes produisaient, en effet, des substances pouvant provoquer dans l'organisme des modifications considérables.

C'est à Takamine que revient le mérite d'avoir isolé et identifié la substance active de la partie médullaire de la capsule surrénale : l'adrénaline.

La première hormone était ainsi trouvée :

La recherche de l'hormone, dans les autres glandes à sécrétion interne, ne donna malheureusement pas d'aussi brillants résultats et la constitution chimique de presque toutes les hormones est encore à trouver à l'heure actuelle. Il a fallu se contenter de rechercher dans la mesure du possible, les propriétés physiologiques de ces produits.

Parmi les procédés employés dans l'étude des agents spécifiques des glandes endocrines, il convient de citer en premier lieu la suppression totale ou partielle de la glande en question, provoquant ainsi des troubles de déficience.

Un autre procédé d'étude, très en vogue à l'heure ac-

tuelle, consiste dans l'administration des divers extraits des glandes à sécrétion interne soit par voie buccale, soit par voie parentérale (injection sous-cutanée intra-veineuse, etc.).

On trouve aussi dans la littérature quelques exemples d'injection en pleine substance cérébrale, exemples fort peu nombreux d'ailleurs.

Mais à notre connaissance, il n'existe point de travail systématique ayant trait à l'action des extraits de glandes à sécrétion interne introduits directement dans le liquide céphalo rachidien.

C'est ce procédé d'introduction directe dans le liquide qui permet, comme l'ont montré Stern et Gautier, de mettre la substance active largement en contact avec les divers éléments nerveux de l'axe cérébro-spinal.

D'après ces auteurs il existerait entre la circulation sanguine d'une part et le liquide C. R. et les éléments nerveux cérébro-spinaux d'autre part, une sorte de barrière, qu'ils appellent barrière hémato-encéphalique, ayant pour fonction de protéger les éléments nerveux contre l'invasion par des substances étrangères dont le contact direct pourrait troubler le fonctionnement normal des centres nerveux.

Dans ces conditions normales cette barrière ferait une sorte de choix parmi les substances contenues dans le sang en arrêtant quelques-unes et en laissant pénétrer les autres dans le liquide C. R. et dans la masse nerveuse.

Il nous a paru intéressant d'examiner les effets que pourraient produire les extraits de certaines glandes lorsqu'ils sont mis en contact immédiat avec les centres nerveux cérébro-spinaux. C'est dans ce but que dans le présent travail, nous avons étudié particulièrement les effets des extraits d'hypophyse, de thyroïde, de rate et de capsules surrénales.

II. Méthode expérimentale

Stern et Gautier avaient constaté que l'injection d'une substance pratiquée dans l'espace sous-arachnoïdien (sac lombaire ou sous la dure-mère cérébrale), restait souvent sans résultat, alors que l'injection intra-ventriculaire de la même substance donnait lieu à l'apparition de diverses manifestations dues à l'excitation des centres basilaires et aussi des centres corticaux.

Aussi dans nos recherches, avons-nous injecté directement les extraits des glandes à sécrétion interne dans les ventricules latéraux du cerveau, en nous servant essentiellement de la méthode élaborée par Stern et Gautier : l'animal étant anesthésié par l'éther, on applique une petite couronne de trépan immédiatement en arrière de la suture fronto-pariétale, place de choix pour pratiquer l'injection dans le ventricule latéral, et lorsque l'animal est complètement remis de sa narcose et du choc opératoire, on injecte à l'aide d'une fine aiguille de Pravaz la solution à examiner.

Dans la plupart de nos expériences l'extrait glandulaire est injecté en solution saline isotonique. Immédiatement après l'injection, l'animal est détaché et on note les diverses manifestations, nerveuses et autres.

La préparation des extraits a été faite dans la presque totalité de nos expériences de la manière suivante :

La glande prise aussi vite que possible après la mort de l'animal est débarrassée de graisse et de tissu conjonc-

tif, broyée dans un mortier avec du sable ou du verre pilé, additionnée d'eau salée et filtrée.

Les extraits ainsi obtenus sont désignés comme extraits frais, pour les distinguer des extraits bouillis employés par nous dans un certain nombre d'expériences.

Dans nos expériences, nous avons remplacé la couronne du trépan par une vrille mince de dimension très petite.

L'orifice pratiqué ainsi est de dimension minime et par conséquent les déviations latérales de l'aiguille peuvent être facilement évitées.

Des points de repaire établis sur l'aiguille de Pravaz indiquent pour les différentes espèces animales la profondeur à laquelle devait pénétrer notre aiguille pour atteindre les ventricules latéraux du cerveau.

III. Effets produits par l'Injection d'Extrait pituitaire dans les Ventricules latéraux

L'hypophyse est une glande à sécrétion interne située en pleine selle turcique et pesant de 60 à 80 centigrammes chez l'homme normal.

Macroscopiquement, on distingue dans l'hypophyse deux parties : un lobe antérieur et un lobe postérieur. Ce dernier est relié au moyen d'un pédoncule avec le tubercinérum. Entre les deux lobes, existe une cavité close, la fente hypophysaire.

Les connaissances concernant le rôle physiologique de l'hypophyse sont basées en partie sur des observations cliniques ayant trait à des malades présentant des altérations (tumeurs, atrophie, hypertrophie, dégénérescence, etc. de l'hypophyse), en partie sur l'observation des phénomènes produits soit par la suppression, la diminution de l'activité normale de cette glande, soit par l'administration de divers extraits à des individus normaux ou préalablement privés de cet organe qui nous a fourni des indications intéressantes sur la fonction de cet organe.

L'hypophysectomie totale a été pratiquée pour la première fois par Paulesco. Les effets produits sont les suivants : cachexie assez rapide, apathie, asthénie, tremblements, secousses musculaires, hypothermie pouvant aller jusqu'à la température ambiante, ralentissement du pouls et de la respiration, somnolence, rigidité du

train postérieur, abaissement de la pression sanguine. Il va de soi qu'une partie des symptômes peut être attribuée à des traumatismes des centres nerveux du voisinage, l'ablation du lobe antérieur seul produirait les phénomènes suivants : glycosurie transitoire avec polyurie, adiposité, diminution de l'appétit sexuel, perte des menstruations, atrophie des organes génitaux.

Quant au lobe postérieur son ablation aurait des conséquences bien moins visibles : diminution de la tolérance vis-à-vis des hydrates de carbone, trouble de la diurèse, troubles génitaux et immédiatement après l'opération glycosurie et polyurie.

En ce qui concerne les propriétés des extraits hypophysaires, Olivier et Schäffer ont montré que l'injection intra-veineuse de l'extrait glyceriné d'hypophyse de bœuf produit une augmentation de la pression artérielle due à une vaso-constriction périphérique.

Cette action serait due au lobe postérieur, une seconde injection faite de suite donnerait un abaissement de pression de faible durée, abaissement dû à une substance hypotensive renfermée dans l'extrait hypophysaire.

L'injection d'une petite dose d'extrait acqueux du lobe postérieur d'hypophyse de bœuf occasionne chez le lapin une légère hypertension. L'injection de dose moyenne produit d'abord un abaissement de la pression avec ralentissement du pouls, suivi d'une évacuation de la pression avec renforcement du pouls (Sylvestri).

L'action hypertensive avec ralentissement et amplification du pouls a été démontrée pour l'extrait du lobe postérieur de l'hypophyse de tous les vertébrés par plusieurs auteurs (Osborne, Vincent, Schäffer, Hering, Candler, Sikes, Halliburton).

D'après Biedl, ce serait le feuillet para-nerveux qui donnerait l'hypertension la plus caractéristique.

La vaso-constriction a pu être démontrée directement par l'ischémie de certains territoires artériels.

Falta, Iscovesco, Hamburger et Bield trouvent que contrairement au lobe postérieur, l'extrait du lobe inférieur produit une action hypotensive. En effet, d'après Lewis, Matthews et Muller, des substances hypertensives solubles dans l'eau et l'alcool se trouveraient dans le lobe artériel.

Quant à l'action sur le cœur Cyon, Garnier et Beco pensent que l'hormone agit en stimulant le nerf vague du cœur, tandis que d'après Clerghorn, Hedon et Aller, l'extrait agirait directement sur le muscle cardiaque. Quelques auteurs pensent avec Hering que l'extrait agit par l'intermédiaire du système nerveux végétatif.

Parmi les effets produits par l'extrait d'hypophyse, il faut mentionner l'action diurétique du lobe postérieur (Magnus et Schäffer). Quant à effet hypertensisant de l'extrait du lobe postérieur sur l'utérus, la vésicule biliaire et les bronches, il a été mis en évidence par Houssay. Cette propriété a été employée en thérapeutique pour combattre l'atonie utérine post-partum; l'extrait augmente en effet le tonus utérin et excite les contractions pendant le travail. Dans les expériences faites sur les lapines on a constaté l'augmentation des contractions de l'utérus gravidé ou puerpéral, tandis que l'utérus vierge se relâche sous l'action de l'extrait.

L'extrait hypophysaire produit également les contractions de l'œsophage et de l'estomac (Houssay et Ibanez).

D'après Thomson et Johnson l'extrait hypophysaire produit une augmentation de l'élimination de l'azote et de phosphore par l'urine et une diminution du poids de l'animal.

Les animaux nourris avec du lobe antérieur de l'hypophyse présentent une rétention de phosphore, tandis que

ceux nourris avec du lobe postérieur présentent une perte de phosphore (Malcolm).

D'après Barchard, l'injection de l'extrait total produirait de l'hyperglycémie et une glycosurie légère, mais cet effet n'est pas constant, certains auteurs même ne l'ont jamais constaté (Falta et Bernstein).

Bosc, Cushing et Mouret ont trouvé que l'extrait a une action hyperthermique qui, d'après Cushing, serait due exclusivement au lobe postérieur.

L'extrait hypophysaire total modérerait l'excitabilité psychique et favoriserait le sommeil léthargique (Borchard, Renon, Sandri, Salmon, Delille).

D'après Gemelli, Cushing et Goetsch, l'hypophyse jouerait un rôle important dans le phénomène de l'hibernation de la marmotte et de quelques autres animaux.

Comme il résulte de ce court aperçu historique, l'action des extraits de l'hypophyse a été étudiée exclusivement en introduisant cet extrait dans la circulation générale, soit directement soit indirectement.

Nous avons voulu examiner l'effet produit directement sur les centres nerveux en introduisant dans le ventricule latéral les extraits soit du lobe antérieur, soit du lobe postérieur, soit de l'extrait total de l'hypophyse, soit la pituiglandol d'Hoffmann La Roche.

Dans la majorité des cas, nous nous sommes limités à l'observation des phénomènes se manifestant immédiatement après et pendant les vingt-quatre premières heures qui suivirent l'injection.

Le nombre de nos injections étant trop grand, nous nous contenterons d'en rapporter quelques exemples types et nous résumerons sous forme de tableau, les autres résultats, la méthode opératoire étant la même dans toutes ces recherches nous renonçons à la décrire de nouveau à propos de chaque expérience.

Injectons intraventriculaires d'Extrait d'Hypophyse

I. — Expériences faites avec l'Extrait du Lobe antérieur

COBAYE de 700 gr. T. R. = 37,2.

11 h. Injection de 0,2 cm³ d'extrait frais de lobe antérieur d'hypophyse de bœuf dilué à 1,4.

Immédiatement après l'injection rien de particulier.

11 h. 05. Tremblement, poils hérissés, excitabilité normale.

11 h. 10. Le cobaye se déplace, il paraît normal.

11 h. 20. Le cobaye se déplace, il paraît normal.

11 h. 30. Le cobaye se déplace, il paraît normal.

12 h. Le cobaye se déplace, il paraît normal.

Le lendemain, le cobaye est trouvé mort.

*
* *

COBAYE de 520 gr. T. R. = 37,4.

13 h. Injection de 0,2 cm³ d'extrait frais de lobe antérieur d'hypophyse de bœuf dilué à 1,4.

Immédiatement après l'injection rien de particulier.

13 h. 10. Légère hyperexcitabilité.

13 h. 15. Tremblements.

13 h. 20. L'animal continu à trembler.

13 h. 30. Rien de particulier, l'animal paraît tout à fait normal.

*
* *

COBAYE de 650 gr. T. R. = 37,1.

16 h. 30. Injection de 0,2 cm³ d'extrait frais de lobe antérieur d'hypophyse de bœuf dilué à 1.4.

Immédiatement après l'injection rien de particulier.

16 h. 35. Vive agitation de l'animal.

16 h. 40. L'animal se déplace et pousse des cris.

16 h. 45. Légers tremblements.

16 h. 55. L'animal paraît normal.

17 h. 20. Même état.

*
**

COBAYE de 485 gr. = T. R. 38,2.

15 h. Injection de 0,2 cm³ d'extrait frais de lobe antérieur d'hypophyse de bœuf dilué à 1.4.

Immédiatement après l'injection rien de particulier.

15 h. 05. L'animal paraît normal.

15 h. 15. Grattages, rien d'anormal à part ceci.

15 h. 20. L'animal paraît normal.

16 h. 20. Même état.

II. — Injections faites avec des Extraits de lobe postérieur d'hypophyse.

COBAYE de 660 gr. T. R. = 37,5.

18 h. Injection de 0,2 cm³ d'extrait frais de lobe postérieur d'hypophyse de bœuf dilué à 1.4.

Immédiatement après l'injection respiration dyspnéique.

18 h. 05. Le nombre des mouvements respiratoires dépasse 160 à la minute.

18 h. 10. Forte prostration. Placé sur le côté l'animal garde sa position.

18 h. 20. Même état.

18 h. 30. L'animal est toujours hébété, les yeux fermés, immobile.

Le lendemain l'animal paraît normal.

*
**

COBAYE de 510 gr. = 37.5.

17 h. 20. Injection de 0,2 cm³ d'extrait frais de lobe postérieur d'hypophyse de bœuf dilué à 1,4.

Immédiatement après l'injection rien de particulier.

17 h. 25. Secousses rythmiques du train antérieur et particulièrement à la tête.

17 h. 35. L'animal est immobile.

17 h. 40. L'animal paraît endormi. T. R. 36.

17 h. 50. Même état T. R. = 36.

18 h. Immobilité absolue. T. R. = 35.5.

*
**

COBAYE de 480 gr. T. R. = 37.5.

14 h. 30. Injection de 0,2 cm³ d'extrait bouilli de lobe postérieur d'hypophyse de bœuf dilué à 1:5.

Immédiatement après l'injection légère agitation.

14 h. 40. L'animal est couché sur le côté.

14 h. 45. Engourdissement, torpeur.

15 h. 05. Même état. T. R. = 35.

15 h. 20. Hébétude diminuée. T. R. = 34.

15 h. 25. Même état. T. R. = 32.

Le lendemain matin le cobaye est trouvé mort.

*
**

COBAYE de 568 gr. T. R. = 37,7.

18 h. Injection de 0,2 cm³ d'extrait frais de lobe postérieur d'hypophyse de bœuf dilué à 1.5.

Immédiatement après l'injection, agitation très forte, convulsions, mouvements de fuite.

18 h. 05. L'animal est couché sur le côté.

18 h. 10. L'animal paraît normal. T. R. = 36.2.

18 h. 16. L'animal reste dans la position dans laquelle on le met.

18 h. 20. Immobilité absolue, hébétude, torpeur générale.

18 h. 25. Même état.

18 h. 40. Même état, très forte glucosurie. T. R. = 33,3.

18 h. 50. Même état.

*
**

COBAYE de 450 gr. T. R. = 38.3.

18 h. 30. Injection de 0,2 cm³ d'extrait frais de lobe postérieur d'hypophyse de bœuf dilué à 1.5.

Immédiatement après l'injection rien d'anormal.

18 h. 33. Mouvements de fuite.

18 h. 40. L'animal est tranquille.

18 h. 45. Immobilité absolue.

19 h. 05. Même état. T. R. = 37.

19 h. 20. Même état.

19 h. 25. Même état.

19 h. 55. Même état. T. R. = 34.

20 h. 50. Etat léthargique. T. R. = 33.4.

*
**

COBAYE 580 gr. = 36.2.

14 h. Injection de 0,2 de cm³ d'extrait bouilli de lobe postérieur d'hypophyse dilué à 1.3.

Immédiatement après l'injection, vive agitation, mouvements de fuite.

14 h. 10. L'animal garde la position qu'on lui donne.

14 h. 25. L'animal ne présente rien de particulier.
T. R. = 35.7.

14 h. 30. Le cobaye est immobile, la tête appuyée au sol.

14 h. 45. L'animal semble dormir. T. R. = 35.6.

15 h. 10. Etat léthargique. T. R. = 33.

15 h. 50. Torpeur absolue. T. R. = 30.5.

21 h. Même état. T. R. = 34.2.

Le lendemain, l'animal ne présente plus aucun phénomène particulier et paraît tout à fait normal.

III. — Injections faites avec des Extraits de l'hypophyse totale.

COBAYE de 660 gr. T. R. = 39.5.

10 h. Injection de 0.1 cm³, d'extrait frais d'hypophyse totale de bœuf dilué à 1.4.

Immédiatement après l'injection, agitation.

10 h. 05. Mouvement de fuite, l'animal en même temps paraît affaibli.

10 h. 15. Le cobaye reprend sa position normale.

10 h. 18. L'animal est engourdi, pousse des cris lorsqu'on le pince, mais reste immobile. T. R. = 38.4.

10 h. 30. Somnolence. T. R. = 37.

10 h. 35. L'animal est prostré et engourdi, les poils sont hérissés.

11 h. Même état. T. R. = 36.

11 h. 20. L'animal paraît sortir de son engourdissement. T. R. = 37.

11 h. 30. L'animal est tout à fait normal.

*
**

COBAYE de 840 gr. T. R. = 39.

11 h. Injection de 0,5 cm³ d'extrait frais d'hypophyse de bœuf dilué à 1.4.

Immédiatement après l'injection agitation.

11 h. 05. Urine.

11 h. 10. Respiration rapide, réflexes normaux. T. R. = 37.9.

11 h. 15. Hypersensibilité de l'animal qui pousse des cris plaintifs dès qu'on le touche.

11 h. 30. L'animal paraît en torpeur.

12 h. 30 L'animal paraît en torpeur.

13 h. 05. L'animal paraît en torpeur. T. R. = 34.

13 h. 10. L'animal se couche sur le côté, les pattes contracturées.

13 h. 12. Le cobaye reprend sa position primitive.

13 h. 35. Même état.

13 h. 50. Le cobaye tombe sur le côté, mouvements de fuite.

*
* *

COBAYE de 801 gr. T. R. = 39.1.

18 h. Injection de 0,2 cm³ d'extrait frais d'hypophyse totale de bœuf dilué à 1.4.

Immédiatement après l'injection, agitation.

18 h. 05. L'animal est très excité.

18 h. 10. Respiration rapide, poil hérissé. T. R. = 38.

18 h. 25. Etat léthargique de l'animal, qui répond aux excitations par des cris plaintifs, légère glucosurie, respirations : 100 à la minute. T. R. = 38.0.

18 h. 33. Même état. T. R. = 38.

18 h. 45. Même état = 36.3.

19 h. Même état. = 36.4.

19 h. 35. Pas de changement.

Le lendemain l'animal est normal.

*
* *

COBAYE de 650 gr. T. R. = 38.5.

14 h. Injection de 0,2 cm³ de *Pituiglandol d'Hoffmann la Roche* à 1.4.

Immédiatement après l'injection, agitation, mouvements rotatoires en aiguille de montre, de gauche à droite.

14 h. 05. Torpeur.

14 h. 15. Même état. T. R. = 38.

14 h. 30. Même état. T. R. = 37.9.

14 h. 45. Même état.

15 h. 15. Même état. T. R. = 36.5.

15 h. 45. Le cobaye paraît moins abattu. T. R. = 36.7.

16 h. 15. Le cobaye paraît redevenu normal. — T. R. = 37.

*
**

COBAYE de 400 gr. T. R. = 39.5.

0 h. Injection de 0,2 cm³ de pituiglandol dilué à 1,10, injecté dans les deux ventricules latéraux.

Immédiatement après l'injection, pas d'excitation, mâchonnement.

0 h. 05. L'animal est immobile dans un état de torpeur.

0 h. 13. Le cobaye ferme les yeux.

0 h. 25. L'animal ne peut plus tenir sur ses pattes, s'appuie de tout son corps et de sa tête sur le sol.

0 h. 35. Toujours prostré, réflexe diminué. T. R. = 39.

0 h. 40. Même état.

1 h. 40. Légère glucosurie.

1 h. 42. On injecte 0,2 cm³ d'extrait postérieur d'hypophyse de bœuf dilué à 1,5.

Immédiatement après l'injection, brusque secousses de l'animal. T. R. = 38.8.

1 h. 45. Torpeur extrême.

2 h. 15. Très forte glucosurie.

2 h. 30. Etat léthargique.

3 h. 05. Même état, hérississement des poils. T. R. = 34.2.

3 h. 25. Même état de torpeur profonde. T. R. = 32.7.

4 h. 25. Même état.

14 h. 30. Même état.

15 h. Incontinence d'urine, poils hérissés.

15 h. 10. L'animal, qui semble en léthargie complète, ne touche pas à la nourriture que l'on place devant lui.

T. R. = 35.

22 h. 30. Même état, l'urine ne présente plus trace de glucosurie. T. R. = 35,5.

40 h. 30. Etat de somnolence, pas de glucosurie. T. R. = 36.

48 h. 30. Incontinence d'urine, hérissement des poils, état léthargique. T. R. = 33.6.

88 h. 30. Tremblement et faiblesse extrême. T. R. = 31.

90 h. Mort de l'animal.

*
**

COBAYE de 450 gr. T. R. = 38.

18 h. Injection sous-cutanée de 0,2 cm³ de pituiglandol dilué à 1,4.

Immédiatement après l'injection, rien de particulier.

18 h. 05. L'animal est immobile.

18 h. 30. Même état.

18 h. 20. Légère glucosurie. T. R. = 37.5.

Le lendemain, 16 heures après l'injection, l'animal paraît normal.

40 heures après l'injection on trouve le cobaye mort.

*
**

COBAYE 1.050 gr.

10 h. Injection de 0,5 cm³ sous-cutanée, d'extrait frais de lobe postérieur dilué à 1,4.

Immédiatement après l'injection rien de particulier.

10 h. 10. Rien d'anormal.

10 h. 20. L'animal paraît normal.

10 h. 30. L'animal paraît normal.

*
* *

COBAYE de 470 gr. T. R. = 36.5.

16 h. Injection *sous la dure-mère* d'arrière en avant de 0,2 cm³ d'extrait frais de lobe postérieur d'hypophyse de bœuf dilué à 1,4.

Immédiatement après l'injection, rien de particulier.

16 h. 05. Animal légèrement abattu.

16 h. 25. L'animal reste tranquille, les yeux mi-clos.

16 h. 35. Tremblements. Dès qu'on touche l'animal il se met à courir.

16 h. 45. Rien de particulier.

16 h. 50. Hérisssement des poils.

18 h. 55. Animal normal. Légère glucosurie.

*
* *

COBAYE de 445 gr. T. R. = 38.

14 h. Injection *hypodermique* de 0,5 cm³ de Pituit-glandol dilué à 1,4.

Rien de particulier après l'injection.

14 h. 05. Animal normal.

14 h. 10. Tremblements. L'animal court de tous les côtés.

14 h. 15. Animal normal. T. R. = 38,1.

14 h. 20. Même état.

14 h. 40. Même état.

15 h. Animal normal. T. R. = 39.

Le lendemain l'animal est tout à fait normal.

Les résultats que nous venons de rapporter montrent que d'une manière générale, l'injection des extraits du lobe antérieur de l'hypophyse soit à l'état frais, soit à l'état bouilli, ne produit qu'une excitation légère et très passagère, accompagnée d'une très faible diminution de la température. A part cela, l'animal ne présente rien d'anormal dans les 24 premières heures qui suivent l'injection.

En ce qui concerne les suites éloignées, nous devons signaler que l'extrait du lobe antérieur a produit la mort beaucoup plus fréquemment que l'extrait du lobe postérieur.

Quant aux injections d'extrait du lobe postérieur, elles ont produit, d'une manière constante, les phénomènes suivants :

Après une première phase d'agitation très courte (quelques secondes), immédiatement après l'injection intraventriculaire de l'extrait, on constate généralement une deuxième phase de longue durée caractérisée par un engourdissement progressif, une grande torpeur, une immobilité absolue de l'animal qui semble en léthargie. (Les chiens dorment debout sur leurs pattes, manquant de tomber de temps en temps). En même temps, on constate de la faiblesse du train postérieur, de la glucosurie, ainsi qu'un abaissement très notable de la température tombant parfois au-dessous de 30 T. R.

Ces résultats nous incitent à croire que les manifestations psychiques, ainsi que le sommeil léthargique attribué par Borchard, Renon, Sandri, Dedille, Holstein, à l'extrait total de la glande sont en réalité dûs à l'action du lobe postérieur.

De même, le phénomène d'hibernation attribué par

Cushing, Goetsch, Gemelli, à l'intervention de l'hypophyse paraît, d'après nos expériences, être exclusivement déterminé par l'action de la sécrétion interne du lobe postérieur.

D'autre part, nous ne retrouvons pas, dans nos expériences, l'hyperthermie signalée par Cushing, Rose et Mauret et attribuée par Cushing au lobe postérieur.

Bien au contraire, nous avons régulièrement constaté une très forte baisse de température pouvant tomber au-dessous de 30°.

En ce qui concerne la glucosurie, nos expériences concordent avec celles de Borchard, mais sont en opposition avec celles de Bernstein et Falta.

L'injection de l'extrait de la glande totale a également produit les symptômes auxquels on était en droit de s'attendre, c'est-à-dire à peu près les mêmes résultats que ceux obtenus avec les extraits du lobe postérieur.

Quant à l'injection sous-cutanée, soit de Pituitglandol, soit de l'extrait du lobe postérieur de l'hypophyse, l'effet a été nul avec des doses deux à trois fois supérieures à celles qui, en injection intra-ventriculaires, avaient produit des effets caractéristiques.

Cette différence qui se manifeste entre les résultats obtenus par l'introduction directe dans le système ventriculaire et l'injection faite dans la circulation générale, peut s'expliquer soit par le fait que la barrière hémato-encéphalique empêche la pénétration de la substance active dans la masse nerveuse, soit que la concentration de la substance active dans le sang soit trop faible pour produire effet sur les centres nerveux.

Il est particulièrement intéressant de noter que l'injection sous la dure-mère d'extrait du lobe postérieur est restée sans effet, alors que l'injection de la même dose, dans le ventricule, a provoqué des effets manifestes. Cette observation nous montre bien la supériorité du procédé consistant à faire des injections intra-ventriculaires lorsqu'il s'agit d'atteindre la masse nerveuse.

La Thyroïde

Au point de vue anatomique, la thyroïde est bien connue, aussi nous paraît-il inutile d'insister; quant à son rôle physiologique, on considère la thyroïde comme appartenant à la catégorie des glandes à sécrétion interne.

L'hypothyroïdisme, qu'il provienne d'une atrophie de la glande ou de la thyroïdectomie (Schiff) produit des phénomènes constants, dont l'ensemble constitue le myxœdème; cet état est caractérisé essentiellement par le dessèchement et l'épaississement de la peau, la tendance à la chute des poils, une diminution du tonus musculaire et de pouvoir thermo-régulateur de la peau. (Lorrain et Smitt), ainsi qu'une élévation du seuil d'assimilation des hydrates de carbone; on s'aperçoit, en outre, que le système nerveux est fortement affecté.

Chez l'enfant, l'hypothyroïdisme détermine un arrêt de développement portant spécialement sur le squelette: le cartillage des os reste, en effet, longtemps incomplètement ossifié. Le développement des organes génitaux est également retardé, les téguments sont gonflés. L'enfant devient idiot, probablement par arrêt de développement cérébral : c'est le crétinisme.

En ce qui concerne les corrélations de la thyroïde avec les autres glandes, il faut mentionner en premier lieu les rapports avec les glandes génitales.

La thyroïde s'hypertrophie à la puberté, aux périodes menstruelles et dans la grossesse. D'autre part, à la suite

de la thyroïdectomie, on constate un ralentissement dans le développement des glandes génitales, déterminant un état d'infantilisme.

L'ablation du pancréas augmente la substance colloïde de la thyroïde. La glucosurie provoquée par l'extirpation du pancréas disparaît si l'on pratique la thyroïdectomie.

La thyroïde a également des rapports importants avec les capsules surrénales. La thyroïdectomie diminue l'activité de la sécrétion surrénale. Par contre, l'injection intra-veineuse de l'extrait thyroïdien provoque une augmentation de l'adrénaline dans le sang. D'après Ott et Scott, la sensibilité à l'adrénaline serait augmentée par la sécrétion thyroïdienne. En outre, des rats nourris avec de petites doses de corps thyroïdes desséchés ont, au bout de 40 jours, présenté de l'hypertrophie des capsules surrénales, portant surtout sur la substance corticale.

Nous avons déjà parlé des rapports de la thyroïde avec l'hypophyse dans le chapitre précédent. Rappelons seulement que l'ablation ou l'atrophie de la thyroïde a des effets très nets sur le corps pituitaire qui, non seulement subit une hypertrophie, mais encore montre des signes très visibles d'hypersécrétion.

L'administration de corps thyroïde par voie bucale détermine une disparition rapide du glycogène du foie, sans que pour cela il y ait de la glucosurie. (Krause et Cramer.)

Chez l'homme normal, l'administration d'extrait thyroïdien produit un abaissement de la pression sanguine, mais, par contre, chez le diabétique, on constaterait une augmentation de cette même pression sanguine.

L'addition de glande thyroïde à la nourriture produit chez les animaux une augmentation du métabolisme azoté et provoque une diminution du tissu adipeux.

Chez les tétards, la métamorphose est remarquablement accélérée par l'administration de thyroïde.

Chez les chats nourris avec de la thyroïde on a constaté une augmentation des cellules pancréatiques avec mitoses. (Kojima.)

L'administration prolongée de thyroïde amène un amaigrissement et souvent de la glucosurie. Dans les cas extrêmes, on peut avoir d'autres effets attribuables à une excitation du sympathique cervical, comme l'exophtalmie et la mydriase. Parfois, il s'y ajoute de l'agitation psychique, de l'insomnie, ainsi que des tremblements dans les membres. On peut provoquer également une forte hypertrophie du cœur. (Hosking et Hering.) En résumé, le syndrome du goître exophtalmique.

Beaucoup de ces symptômes ont été attribués à une hypertrophie probable des capsules surrénales avec surproduction d'adrénaline.

Quant aux injections intra-veineuses d'extrait thyroïdien, le résultat immédiat est une chute très accentuée, mais passagère, de la pression sanguine due en grande partie à la dilatation des vaisseaux périphériques. Ce phénomène ne se produirait pas chez le lapin d'après Asher. L'abaissement de la pression sanguine est tout aussi marqué après l'administration d'atrophine, de sorte que cet effet n'est pas dû au nerf vague.

*
**

COBAYE de 850 gr. T. R. = 37,7.

10 h. Injection de 0,2 cm³ d'extrait frais de thyroïde de bœuf dilué à 12,5.

Immédiatement après l'injection, rien de particulier.

10 h. 02. Le cobaye cherche à se sauver.

10 h. 05. Mâchonnement l'animal va et vient.

10 h. 10. L'agitation diminue.

10 h. 40. L'animal paraît abattu. T. R. = 36,8.

10 h. 45. Même état. T. R. = 36,2.

10 h. 55. Immobilité. T. R. = 36,2.

11 h. 05. Même état. T. R. = 35,9.

11 h. 30. L'animal est moins abattu.

12 h. L'animal paraît tout à fait remis. T. R. = 38.

*
* *

COBAYE de 660 gr. T. R. = 37,5.

11 h. Injection de 0,2 cm³ d'extrait bouilli de thyroïde de bœuf, dilué à 1.2.

Immédiatement après l'injection, grande agitation, cris, le cobaye cherche à se sauver.

11 h. 05. L'animal est calme. T. R. = 35,5.

11 h. 25. L'animal est prostré et abattu. T. R. = 34,3.

12 h. 40. L'animal est remis. T. R. = 37,3.

*
* *

COBAYE de 480 gr. T. R. = 38,7.

13 h. Injection de 0,2 cm³ d'extrait frais de thyroïde de porc dilué à 1.2.

Immédiatement après l'injection, rien de particulier.

13 h. 01. Soubresauts.

13 h. 05. L'animal est calme.

13 h. 10. Même état. T. R. = 37,8.

14 h. 10. Même état. T. R. = 37,3.

15 h. L'animal est immobile. T. R. = 36,0.

L'animal meurt dans la nuit.

*
* *

COBAYE de 570 gr. T. R. = 38,0.

10 h. Injection de 0,2 cm³ d'extrait frais de thyroïde de porc dilué à 12,5.

Immédiatement après l'injection, très forte agitation.
Mouvements de fuite, contracture des pattes.

10 h. 05. L'animal est remis. T. R. = 38.

10 h. 20. L'animal est calme. T. R. = 37,8.

10 h. 35. Même. T. R. = 37,2.

13 h. 05. L'animal est immobile. T. R. = 37,2.

Le lendemain l'animal est normal.

*
**

COBAYE de 525 gr. T. R. = 38,0.

10 h. Injection de 0,2 cm³ d'extrait bouilli de thyroïde
de porc dilué à 1,2,5.

Immédiatement après l'injection, rien de particulier.

12 h. 45. L'animal paraît normal. T. R. = 37,5.

12 h. 55. L'animal reste immobile, les yeux fermés.
T. R. = 37,3.

13 h. 15. L'animal est hébété.

15 h. Faiblesse très grande.

17 h. 10. L'animal meurt.

*
**

COBAYE de 640 gr. T. R. = 36,8.

13 h. Injection de 0,2 cm³ d'extrait frais de thyroïde
de bœuf dilué à 1,5.

Immédiatement après l'injection, agitation, le cobaye
tourne de gauche à droite, respiration accélérée.

13 h. 05. L'animal est calme, couché sur la table, yeux
fermés.

13 h. 10. Tremblements.

13 h. 13. L'animal est toujours agité, excitabilité ré-
flexe exagérée. T. R. = 37,4.

14 h. 05. L'animal va et vient. T. R. = 37,9.

17 h. 55. L'animal est légèrement agité, légère glucosurie. T. R. = 38,8.

20 h. 15. L'animal paraît normal. T. R. = 38,8.

Le lendemain matin, l'animal est normal. T. R. = 37,7.

*
**

COBAYE de 670 gr. T. R. = 38,0.

16 h. Injection de 0,2 cm³ d'extrait frais de thyroïde de bœuf dilué au 1.5.

Immédiatement après l'injection, vive agitation de l'animal qui va et vient.

16 h. 10. L'animal est toujours agité.

16 h. 20. Même état. T. R. = 38,5.

16 h. 30. Toujours le même état. T. R. = 38,8, forte glucosurie.

Le lendemain matin, 16 h. 40, après l'injection, l'animal est toujours très agité. T. R. = 38,0.

*
**

COBAYE de 530 gr. T. R. = 37,4.

17 h. Injection de 0,2 cm³ d'extrait frais de thyroïde de bœuf dilué au 1.5.

Immédiatement après l'injection, forte agitation durant plusieurs minutes.

17 h. 04. Mâchonnement.

17 h. 20. Légère agitation. T. R. = 39,2.

18 h. L'animal paraît normal. T. R. = 40,3.

18 h. 50. L'animal ne présente rien de particulier.

Le lendemain matin, l'animal est trouvé mort.

Les résultats que nous venons d'exposer nous montrent que les effets produits par l'injection intra-ventriculaire d'extrait de thyroïde sont différents suivant que la dose injectée est forte ou faible.

Dans les premières observations, où la dose injectée a été relativement forte, nous enregistrons, immédiatement après l'injection une hyperexcitabilité passagère suivie d'un état de torpeur et d'immobilité n'atteignant point toutefois l'état léthargique constaté dans les expériences faites avec de l'extrait d'hypophyse. Dans ces cas on constate également une baisse notable de la température. Cette baisse est passagère.

Dans les cas où la dose d'extrait injecté a été plus faible, on constate, dès l'injection, une forte agitation persistant pendant toute l'expérience. En même temps, on enregistre une forte augmentation de la température. Cette hyperthermie est également passagère et la température redevient normale lorsque l'agitation a cessé.

La Rate

Le rôle de la rate, comme glande à sécrétion interne, est fortement discuté, de nos jours nombre d'auteurs refusent encore à la rate toute fonction endocrine. Schäffer, lui-même, dans son ouvrage sur les glandes à sécrétion interne, dit en parlant de la rate : « Nous savons si peu de choses des sécrétions internes de ces tissus lymphoïdes, en comparaison des connaissances que nous avons de celles de la thyroïde des parathyroïdes, de l'apophyse, des capsules surrénales, que nous pouvons, au moins, provisoirement exclure la rate des glandes qui déversent des agents chimiques dans le sang en vue d'influencer d'autres organes. »

Dans un travail récent, Stern et Rothlin, ont montré le rôle que joue la rate comme facteur hypertonisant des fibres musculaires. Ces auteurs admettent que la rate possède une hormone spécifique à laquelle ils ont donné le nom de « Liénine ».

D'autre part, on admet que l'ablation de la rate augmente le métabolisme.

Les animaux splénectomisés consommeraient plus de nourriture que les animaux normaux sans cependant augmenter de poids, ce qui indiquerait une influence de la rate sur la nutrition permettant ainsi une utilisation plus parfaite des aliments, c'est-à-dire une épargne de consommation. (Charles Richet). On constate, en outre, une augmentation considérable des échanges respiratoires après la splénectomie.

. On doit remarquer que cette opération ne produit pas les mêmes effets chez les diverses espèces animales comme l'ont démontré Stern et de Morsier.

On considère encore la rate comme l'organe producteur d'une sécrétion interne qui activerait le ferment protéolytique.

En ce qui concerne les corrélations avec les autres glandes à sécrétion interne, il faut noter l'antagonisme entre la rate et la thyroïde au point de vue de l'hématopoïèse. (Dubois) et au point de vue de la résistance à l'asphyxie. (Streuli).

*
* *

COBAYE de 580 gr. T. R. = 38,0.

10 h. Injection de 0,2 cm³ d'extrait frais de rate de bœuf dilué au 1.3.

Immédiatement après l'injection, rien de particulier.

10 h. 05. L'animal continue à rester calme.

10 h. 40. Même état.

14 h. 15. Crise de convulsion. T. R. = 37,7.

15 h. 30. L'animal fait des bonds dans sa cage, agitation en même temps, faiblesse.

L'animal meurt dans la nuit.

*
* *

COBAYE de 780 gr. T. R. = 38,2.

10 h. Injection de 0,2 cm³ d'extrait bouilli de rate de bœuf dilué à 1.2.

Immédiatement après l'injection, chute de l'animal, contraction violente, mouvements de fuite, au bout de quelques instants l'animal se relève, titube en marchant, tombe de côté.

10 h. 05. Agitation et faiblesse.

10 h. 25. L'animal paraît épuisé.

10 h. 35. Hérisssement des poils, frissons.

11 h. 35. L'animal paraît normal. T. R. = 38,0.

*
**

COBAYE de 510 gr. T. R. = 38.

12 h. Injection de 0,2 cm³ d'extrait de rate bouilli de bœuf dilué au 1.2.

Immédiatement après l'injection, l'animal tombe.

12 h. 01. Mouvements de fuite, crise de convulsions, survient une phase paralytique.

12 h. 20. L'animal reprend sa mobilité, saute de ses quatre pattes.

12 h. 30. L'animal complètement flasque, peut être facilement plié tonus musculaire fortement diminué.

13 h. Soubresauts.

13 h. 30. L'animal est calme. T. R. = 38,6.

Le lendemain l'animal est normal.

COBAYE de 565 gr. T. R. = 38,7.

10 h. Injection de 0,2 cm³ d'extrait de rate bouilli de bœuf dilué à 1.2,5.

Immédiatement après l'injection, violentes secousses, mâchonnement, affaiblissement du train postérieur.

10 h. 10. Agitation désordonnée de l'animal qui pousse des cris plaintifs, grattage. T. R. = 38,3.

14 h. 35. Toujours même état. T. R. = 38,3.

15 h. 35. Faiblesse extrême.

16 h. 25. Mort.

Il résulte de ces expériences que l'injection intra-ventriculaire d'extrait frais ou bouilli de rate provoque régulièrement et immédiatement après l'injection, une agitation très forte caractérisée par des tremblements, des frissons, des cris et des sauts.

En même temps, se manifeste une très grande faiblesse, l'animal manque subitement de force, tombe sur le côté, se relève aussitôt pour retomber un peu plus loin.

Nous avons, également, remarqué une parésie du train postérieur de l'animal qui, faisant effort avec ses pattes de devant, traîne quelquefois son arrière-train.

A cette première période d'agitation et de faiblesse concomittente en succède une seconde durant laquelle l'animal présente un état de fatigue sans torpeur toutefois. On ne constatait point, non plus, de changement de température.

Chez le chien on constate en outre une sécrétion abondante.

Nos expériences tendent à établir que l'injection d'extrait de rate dans les ventricules latéraux du cerveau détermine une anesthésie prononcée et une agitation violente se manifestant dès le début. Il reste à se demander si ces phénomènes sont dus à la Liénine, elle-même, ou à d'autres substances renfermées dans la rate.

Il faut remarquer que l'injection intra-veineuse ou sous-cutanée d'extrait de rate n'a produit nullement les effets que nous venons d'indiquer.

Les Capsules surrénales

Il est établi que le principe actif des capsules surrénales l'adrénaline qui fut découverte par Takamine est l'excitant spécifique du système sympathique. D'autre part, on admet généralement que les noyaux optostriés qui constituent une partie des parois des ventricules latéraux du cerveau représentent le siège des centres sympathiques supérieurs.

Il nous a donc paru intéressant d'étudier les effets produits par l'injection des extraits de capsules surrénales dans les ventricules latéraux, injection mettant la substance active en contact direct avec le cerveau.

Nous voulons résumer très rapidement les connaissances des fonctions physiologiques des capsules surrénales médulaire et de *la substance corticale*, ainsi que leurs constitutions anatomiques.

L'épinéphrectomie bilatérale totale amène une mort plus ou moins rapide suivant les différentes espèces d'animaux, et suivant que l'extirpation se fait en un temps ou en deux. On constate généralement à la suite de l'épinéphrectomie les symptômes suivants : l'animal est moins actif, il présente de la faiblesse musculaire, la température est fortement abaissée, le pouls est faible, la pression sanguine, qui pendant un certain temps ne subit pas de variation, baisse un peu avant la mort de l'animal.

Dans la maladie d'Adison, ou il s'agit, comme on le sait, d'une destruction lente de la glande, on a le syndrome suivant : débilité générale avec diminution du tonus, faiblesse musculaire, perte de l'appétit, vives douleurs abdominales, pigmentation bronzée de la peau, fléchissement du cœur et une cachexie de plus en plus marquée aboutissant à la mort.

Quant aux fonctions propres, soit de la substance corticale soit de la substance médullaire, nous rappellerons ce qui suit :

La substance corticale contient beaucoup de lipoïdes principalement de la cholestérine et de la lécithine, a fait naître l'idée que l'écorce pouvait être un centre de production des lipoïdes du corps (Chauffard, Bernhard, Whitte et Weltmann).

Quant aux corrélations de l'écorce avec les autres parties du corps, nous savons fort peu de choses. Dans les cas d'insuffisance sexuelle, l'écorce reste petite, alors qu'au contraire elle s'hypertrophie dans la grossesse.

Des relations entre le développement des substances formées dans le cortex surrénal et celle constituant les hémisphères cérébraux paraissent résulter du fait que chez le fœtus humain et chez l'enfant l'écorce surrénale est bien développée, alors que chez le fœtus anencéphale, elle manque totalement.

C'est à la cholestérine que serait dû le rôle joué par les surrénales dans tous les états toxi-infectieux. (Mulon et Porak).

Quant aux injections d'extrait d'écorce, elles n'ont jamais produit d'effets appréciables, quelque fut le mode d'administration.

La substance médullaire est beaucoup mieux connue, c'est du reste, elle qui produit l'adrénaline.

La substance médullaire a des corrélations étroites avec

des autres glandes. C'est ainsi qu'on constate des relations directes entre le développement des glandes sexuelles et celui de la substance médulaire des capsules surrénales.

L'administration d'adrénaline produit chez l'animal une augmentation de la sécrétion biliaire. A petite dose, l'adrénaline produit une transformation rapide du glycogène du foie en sucre, action qui peut être annulée par l'atropine et l'ergotoxine.

L'ablation des capsules surrénales provoque un flot de sucre pancréatique qui peut être arrêté par l'injection de l'adrénaline. (Penberton et Sweet.)

Le simple badigeonnage du pancréas avec une solution d'adrénaline provoque une glucosurie intense comparable à celle produite par l'extirpation de cet organe. (Herter et Wakemann).

La quantité d'adrénaline est en rapport direct avec le corps thyroïde, elle diminue après thyroïdectomie et augmente après injection de corps thyroïde.

En ce qui concerne les relations avec l'hypophyse, on sait que l'effet d'une injection d'extrait de glande pituitaire est renforcé, si on la fait précéder d'une dose même faible d'adrénaline.

Les effets produits par les extraits ont été largement étudiés. On a établi que l'injection intra-veineuse d'un extrait de substance médulaire, produit une élévation intense et immédiate de la pression sanguine attribuée à la contraction des artères périphériques; en même temps, on enregistre un ralentissement des battements cardiaques. Ce ralentissement ne se manifeste pas si les nerfs vagues sont sectionnés ou paralysés par l'atropine. Dans ces cas, on constate même une grande accélération du pouls et un renforcement des contractions cardiaques. L'augmentation de la pression est de courte durée, elle disparaît graduellement et la pression descend finalement au-dessous du niveau primitif.

Les artères les plus influencées sont celles du territoire splanchnique, les vaisseaux du cerveau sont peu ou pas contractés, les coronaires ne sont pas touchés.

L'injection d'adrénaline, à petite dose, provoque dans le système pulmonaire, une vaso-dilatation, tandis que l'injection de fortes doses produit une vaso-constriction (Langlois et Desbuis).

L'effet vasculaire se manifeste même après destruction complète du système nerveux central, ainsi qu'après section des nerfs vaso-moteurs. L'injection intra-veineuse de très petites doses d'adrénaline produit une chute de la pression au lieu d'une élévation (Moore et Purinton). L'injection de doses considérables peut provoquer « un délirium cordis ».

En ce qui concerne l'action sur le système musculaire lisse on constate soit une augmentation des contractions (sphincter du pylore, valve-iléocoecale, rate, vagin, utérus (Cushny) vas déférens, rétracteur du pénis (Fletcher), soit un relâchement (œsophage, estomac, intestins, vésicule biliaire).

Certains muscles de l'orbite sont également excités, l'œil tend à saillir, la fente palpébrale s'agrandit, la pupille se dilate (Meltzer et Auer).

On sait aussi que l'injection d'adrénaline produit un jet de salive analogue à celui causé par l'excitation du sympathique cervical. L'injection d'adrénaline excite également les glandes sudorales.

En injection sous-cutanée, l'adrénaline produit invariablement de la glucosurie et l'hyperglycémie.

*
* *

COBAYE de 695 gr. T. R. = 38,6.

10 h. Injection de 0,2 cm³ d'extrait bouilli de substance corticale dilué à 1.3.

Immédiatement après l'injection, cris, mâchonnements, soubresauts.

10 h. 10. Soubresauts.

10 h. 25. Même état. T. R. = 37,9.

10 h. 45. Même état. T. R. = 38,6.

*
**

COBAYE de 690 gr. T. R. = 38,8.

12 h. Injection de 0,2 cm³ d'extrait bouilli de substance corticale dilué à 1,3.

Immédiatement après l'injection, rien de particulier.

12 h. 05. Soubresauts, faiblesse concomitante.

12 h. 15. Même état. T. R. = 36,8.

12 h. 20. Mâchonnement.

12 h. 45. Excitabilité réflexe légèrement diminuée.

T. R. = 37,5.

17 h. Mort.

*
**

COBAYE de 575 gr. T. R. = 37,9.

13 h. Injection de 0,2 d'extrait frais de substance corticale, dilué à 1,3.

Immédiatement après l'injection, vive agitation de l'animal, qui tourne de gauche à droite, soubressauts de temps en temps.

13 h. 05. Soubressauts.

13 h. 10. Soubressauts.

13 h. 15. L'animal paraît fatigué.

13 h. 20. Torpeur profonde. L'animal a les yeux fermés.

13 h. 50. Même état.

13 h. 55. L'animal reste dans la position où on le met.

16 h. 40. Torpeur moins prononcée, très forte glucosurie.

17 h. 50. Les soubressauts sont très-forts.

19 h. 50. Mort.

*
* *

COBAYE de 580 gr. T. R. = 38,8.

10 h. Injection de 0,2 cm³ d'extrait frais de substance modulaire, dilué à 1,8.

Immédiatement après l'injection l'animal est très agité, sauts.

10 h. 07. L'animal est calme.

10 h. 10. L'animal est calme.

10 h. 36. L'animal est calme.

13 h. Crise de soubressauts, forte glucosurie.

14 h. 40. L'animal est calme.

15 h. 40. L'animal est calme.

16 h. 40. Crise de convulsion.

L'animal meurt dans la nuit.

*
* *

COBAYE de 480 gr. T. R. = 37,1.

10 h. Injection de 0,2 cm³ d'extrait bouilli de substance médulaire, dilué à 1,6.

Immédiatement après l'injection, violents soubressauts.

10 h. 10. La sensibilité de l'animal paraît diminuée.

10 h. 35. L'animal est immobile. T. R. = 36.

12 h. Même état. T. R. = 34,5.

L'animal meurt dans la nuit.

Conclusions

Les résultats obtenus par l'introduction des extraits de glandes à sécrétion interne dans les ventricules diffèrent considérablement de ceux obtenus par l'introduction de ces mêmes extraits dans la circulation générale. En effet, dans beaucoup de cas nous avons pu constater soit des effets d'excitation, soit des effets de paralysie à la suite de l'injection intra-ventriculaire, tandis que l'injection de doses bien plus fortes dans la circulation restait sans résultats.

La différence des effets peut s'expliquer aisément à la lumière des résultats obtenus par Stern et Gautier dans leurs recherches sur les rapports entre le système nerveux, le liquide céphalo-rachidien et le sang ! Ces auteurs ont en effet pu montrer que certaines substances dont l'introduction dans la circulation générale n'était suivie d'aucun phénomène nerveux, provoquait des effets très violents lorsqu'elles étaient introduites directement dans le liquide céphalo-rachidien, c'est-à-dire mise en contact directe avec les éléments nerveux. Nous pouvons donc admettre que vis-à-vis de certaines hormones, la barrière hémato-encéphalique exerce son action en empêchant leur entrée du sang dans le liquide C. R.

Mais, sans même admettre une résistance absolue au passage des hormones du sang dans le liquide C. R., on peut admettre l'hypothèse que le manque d'efficacité sur le système nerveux de l'administration des extraits glan-

dulaires est dû au fait que par suite de la dilution relativement forte de la substance active dans le sang, la quantité qui parvient au contact des éléments nerveux est trop insignifiante pour pouvoir produire un effet notable.

Nous avons pu constater, d'autre part, que l'injection de l'extrait glandulaire sous la dure-mère produisait souvent des effets moins accentués que l'injection dans les espaces ventriculaires, comme l'avaient déjà montré Stern et Gautier pour différentes substances.

Ces auteurs sont arrivés à la suite de nombreuses expériences à la conclusion que le meilleur moyen pour atteindre les divers centres nerveux est représenté par l'introduction de la substance voulue dans les ventricules, de préférence dans les ventricules latéraux.

Les résultats obtenus dans nos expériences confirment pleinement cette manière de voir.

L'objection très grave qui peut être faite à nos expériences est que dans la plupart des cas nous n'injections pas uniquement l'hormone spécifique de telle ou telle glande, et que, par conséquent, les effets observés pouvaient être attribués en partie tout au moins à des substances non spécifiques organiques et inorganiques se trouvant en quantité plus ou moins grandes dans les extraits tissulaires. Cette objection est pleinement justifiée et pour pouvoir se prononcer sur l'action de l'élément spécifique d'une glande à sécrétion interne, il ne faudrait utiliser que l'hormone dûment isolée. Or, jusqu'ici nous n'en possédons qu'un nombre bien restreint, et dans la grande majorité des cas, nous sommes encore obligés d'avoir recours à des préparations dans lesquelles l'effet de la substance active spécifique est souvent masquée par l'action des substances secondaires souvent difficiles à enlever.

Malgré ce défaut capital, à l'emploi des extraits glandulaires plus ou moins purifiés, nous avons pu, dans bien

des cas, contrôler des effets particuliers sur le système nerveux central à la suite de l'introduction de nos préparations dans le système ventriculaire, alors que l'administration de ces mêmes substances par voie hypodermique ou intravasculaire est restée sans le moindre effet, la barrière hémato-encéphalique s'opposant à l'entrée des substances actives dans le liquide C. R. et d'arriver ainsi en contact avec les éléments nerveux centro-spinaux.

Vu, le Doyen,

ROGER.

Vu, le Président,

G.-H. ROGER.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

CHARLETY.

Bibliographie

- ASHER. — Die milz ein organ des Eisenstoffwechsels. — Centralblatt für physiologie, XXII-375, 1908.
- Die innere secretion der Nebenniere und deren Innervation. — Zeitschrift für Biologie, LVIII, 274, 1912.
- ALQUIER et THEUVENY. — Etat du testicule de chiens ayant subi diverses extirpations partielles de l'appareil thyro-parathyroïdien. — Compte rendu de la Société de biologie, LXIV, 663, 1908.
- BAATARD (J.). — La barrière hémato-encéphalique dans quelques conditions pathologiques expérimentales. — Thèse Genève, 1924.
- BÉCO et PLUMIER. — Recherches expérimentales sur les actions physiologiques cardio-vasculaires et diurétiques de l'extrait postérieur de l'hypophyse (pituitrine) chez le chien. — *Bulletin de l'Académie de médecine de Belgique*, 27, 369, 1913.
- BERNHARD. — Les processus sécrétoires dans la substance corticale de la glande surrénale. — C. R. Soc. biologie, 540, 1900.
- Les syndromes des surrénales. — XVII^e Congres of medecine, section VI, 1913.
- BERNSTEIN. — Über den Blutzuckergehalt bei Addisonischer Krantéit. — *Berliner Klinische Wochenschrift*.
- BIEDL (A.). — 1) Action de l'extrait de capsule surrénale sur la pression sanguine. — *Semaine médicale*, 1896.

- 2) Innere Secretion. III^e auflage. — Urban und Schwarzenberg, Berlin, 1920.
 - 3) Zür Ätiologie der parathyreogenen Tetanie. — Zentralblatt für d. ges. phys. u. patho. des. Stoffwechsels.
 - 4) Innere secretion in Handwörterbuch der Naturwissenschaften, 8. 1190, 1913.
 - 5) Die Wechselbeziehungen der organ mit innere secretion. — XVII^e Congr. of medicine, section VI, London, 1913.
- BOUCHARD (L.). — Die hypophysenglykosurie und ihre Beziehung zum diabetes bei der Akromegalie. — Zeitschrift für Klinische médecine, LXVI, 332, 1908.
- Funktion und Funktionelle Erkrankungen der Hypophyse. — Erg. d. inn. med. u. Kinder, 3 p, 352, 1909.
- BROWN-SEQUARD. — Des effets produits chez l'homme par des injections sous-cutanées d'un liquide retiré des testicules de cobaye et de chien. — C. R. Soc. biologie, pp. 416, 420, 430, 451, 1889.
- Influence de l'extrait aqueux des capsules surrénales sur des cobayes presque mourants à la suite de l'ablation de ces organes. — C. R. Soc. biologie, p. 410, 1892.
- CHAUFFARD. — Le taux de la cholestérine dans le liquide céphalo-rachidien normal et pathologique. — C. R. Soc. biologie, 70, p. 885, 1911.
- CRAMER. — Zum Physiologie der Milchsecretion. — Münchener medizinisches Wochenschrift.
- CUSHING. — 1) The Hypophysis cerebri. — *The journal of american medical association*, 249, 24, 7, 1909.
- 2) The functions of the pituitary body. — *American journal of medical science*, 473, 1910.
- CUSHING and GIESCH. — 1) Concerning the secretion of the infundibular lobe of the pituitary and its presence in

- the cerebro-spinal fluid. — *American journal of physiology*, 27, n. I, p. 61.
- 2) Hibernation and pituitary body. — *Journal of experimental medicine*, 22, 1915.
- CYON (De). — Les fonctions de l'hypophyse et de la glande pinéale. — C. R. de l'A. des sciences, CXLIV, 861, 1907.
- Zür physiologie der hypophyse. — *Archive für die Gesam. physiologie*, LXXXVII, 565, 1902.
- Les glandes thyroïdes, l'hypophyse et le cœur. — *Archives de physiologie normale et pathologique*.
- DALE. — The islets of Langerhans of the pancreas. — *Proceeding of the royal Society of London*, 73, p. 84, 1904.
- DELILLE. — L'hypophyse et la médication hypophysaire, Paris, 1909.
- DESBOUIS et LANGLOIS. — Adréaline et circulation pulmonaire. — C. R. Soc. biologie.
- FALTA und G. H. FLEMING. — Ueber die Wirkung des adrenalins und pituitrins auf den überlebenden kaninchenterus. — *Münchener med. Wochenschrift*, 2649, 1912.
- GEMELLI. — Les processus de la sécrétion de l'hypophyse. — *Archives italiennes de physiologie*, XLVII, 785, 1907.
- Sur les fonctions de l'hypophyse. — *Arch. ital. d. biologie*, L 157, 1908.
- Contributo alla fisiologia dell'ipofisi. — *Folia, neurobiologica*, 88-107, 1908.
- Ulteriore contributo alla fisiologia dell'ipofisi. — *Mem. acad. nuovi lincei*, XXVI, 141, 1908.
- Fatti ed ipotesinellestudio del sonno. — *Biologica*, I, 16, 1907.
- GARNIER et SCHULMANN. — Action de l'extrait thyroïdien sur la glycosurie adrénalinique. — C. R. Soc. biol., LXXVI, 287, 1914.
- Action des extraits combinés de surrénale et d'hy-

- pophyse post sur la sécrétion urinaire. — C. R. Soc. biol., LIX, 383, 1914.
- Action de l'extrait du lobe postérieur de l'hypophyse sur la sécrétion urinaire. — C. R. Soc. biol., LXXVII, 335, 1914.
- GLEYS (De). — L'exophtalmie consécutive à la thyroïdectomie. — C. R. Soc. biol., LXXIII, 858, 1910.
- Contribution à l'étude des inter-relations humorales. Valeur physiologique de la glande surrénale des animaux éthyroïdes. — Archives internationales de physiologie, XIV, 175, 1914.
- GOEYSCHE. — The pituitary body. — Quart. jour. of med., 7, p. 173, 1914.
- GOETSCH et CUSING. — The pars anterior and its relation to the reproductive glands. — Proc. Soc. exp. bio. and med., 11, p. 26, 1913.
- HALLIBURTON, CANDLES et SIKES. — The human pituitary body. — J. O., p. 38, 1909, et Quart. jour. of exp. phys., 2, p. 229, 1909.
- HAMBURGER. — The action of extract of the anterior lobe of the pituitary body upon the blood pressure. — Americ. jour. of physiol., XXVI, 170, 1910.
- Transactions of the Chicago pathological Society, 7, 32, 1918.
- HERRING (P. J.). — Further observations upon the comparative anatomy and physiology of the pituitary body, VI, 77, 193. — Quart. j. of exp. physiol.
- HERRING (T.). — Effets de la thyroïdectomie sur la glande pituitaire des mammifères. — Quart. j. of exp. physiology, I, e. 281, 1908.
- Contribution à la physiologie comparée du corps pituitaire.
- HOSKINS (R. G.). — Congenital thyroïdisme, an experimental study of the thyroïd in relation the other glands with internal secretion. — Americ. j. of physiol., 25, 1909.

- HERTER (C.) et WAKEMANN. — Über adrenalin glicosurie und verwandte durch die Wirkungsreduzierung der Substanzen und andere Gift auf die Pankreaszellen hervorgerufene experimentelle Glycosurien. — *V. A.*, 169-479, 1902.
- HEDON. — Physiologie normale et pathologique du pancréas. — *Encycl. scient.*, Paris.
- HOUSSAY. — La hipófisis de la rana. — Laboratorio de universidad nacional, Buenos-Ayres.
- HOWEL. — The physiology effects of extracts of pituitary body. — *Jour. of experim. med.*, 3, 215, 1898.
- HERRING. — A contribution to comparative physiology of the pituitary body. — *Quart. jour. of physiology*, 72, 252, 1913.
- ISCOVESCO. — Contribution à l'étude de la physiologie du lobe antérieur de l'hypophyse. — *C. R. Soc. biologie*.
- JOHNSTON. — Suprarenal extract in Addison disease. — *Medical journal*, 414, 1900.
- KRAUS. — C. zur Klinik des morbus Basedowi und seines Grenzgebietes. — *M. K.* 1908.
- LEWIS (D.). — Hyperplasia of the chromophile cells of the hypophysis as the cause of acromegaly. — *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital Baltimore*.
- LEWIS (D.), MILLER and MATHEWS. — The effects on blood pressure of intravenous injections of the various anatomical component of the hypophysis. — *Arch. of intern. med.*, 7, 785, 1911.
- KARAKOSCHEFF. — Beiträge zur pathologischen Anatomie der Nebennieren. — *Beit. zur patho. anat. und allgemeine patho.*, XXXVI, 401, 1904.
- LOCKHART, MUMMERY, and SYMES. — Duration of the effects of pituitary extract on arterial pressure. — *Jour. of physiology*, c. r. 37, 1908.
- MAGNUS. — Organtherapie und innersekretion. — *Mod. ärzth. bibl.*, Berlin, 1906.

- MALCOM. — On the influence of pituitary gland substance on metabolism. — *Journ. of physiol.*, XXX, 70, 1904.
- MULON et PORAK. — Du rôle de la corticale surrénale dans l'immunité. — *C. R. Soc. biologie*, LXXVII, 273, 1914.
- MULON. — Les glandes hypertensives. — *Archiv. général. de méd.*, II, 3263, 1904.
- I. paragangli o le glandule ipertensive. — *P. M.*, 33, 1913.
- MULLER (W.). — Beitrage z. Lehre von der addisonischen Krankheit. — Inaugural diss. gottingen, 1900.
- MOORE (B.). — On the chemical nature of a physiologically active substance occurring in the suprarenal gland. — *Journ. of physiol.*, 17, 1895.
- MOORE et PURMGTON. — On the effects of complete removal of the suprarenal glands. — *American journ. of physiol.*, 5, 82, 1901.
- OLIVER et SCHAFER. — 1) The physiological effects of extracts of the suprarenal capsule. — *Journ. of physiology*, 18, 231, 1895.
- 2) On the physiological action on extracts of pituitary and certain other glandular oryos. — *J. of physiol.*, 18, 277, 1895.
- OSBORNE (O.-T.). — Disturbance of the internal secretion chemically considered. — *Journ. of Americ. med. association*, 670, 1910.
- PAVKOW. — Über wirkungen des pituitrin (Porke et Davis) auf Kreislauf and atmuno. — *Pflugers Archiv. für de gesante physiol.*, 147, 89, 1912.
- PAULESCO. — Physiologie de l'hypophyse du cerveau. — *C. R. acad. sciences*, CXLIX, 521, 1907.
- Recherches sur la physiologie de l'hypophyse du cerveau. — *Journ. de physiol. et de pathol. générale*, 9, 441, 1907.
- RENON. — Sur quelques effets opothérapeutiques de l'hypophyse. — *Bulletin général de thérapeutique*, 153, 178, 1907.

- Sur les effets d'extraits, hypophysaire, thyroïdien, surrénalien ovariens, employé en injection intrapéritoneale. — C. R. Soc. Biol. 64, 1087, 1908.
 - Syndrome polyglandulaire par hyperactivité hypophysaire (gigantisme avec tumeur de l'hypophyse et par insuffisance thyro-ovarienne). — Soc. Med. des Hôpitaux, 4, XII, 1909.
- RENON et AZAM. — Maladie de Basedow traitée par l'opothérapie hypophysaire. — Soc. méd. des Hôpitaux, 24 mai 1907.
- RICHEL Ch. — Influence de la rate sur la nutrition. — C. R. Soc. Biologie, LXXI, 835, 1911.
- SACCHI. — Di un caso di gigantismo infantile contumore del testicolo. — *Rivista sperimentale de Prematri*, 149, 1895.
- SALMON. — Sur l'origine du sommeil. — *Revue de Médecine*, 26, 368, 1907.
- La fonction du sommeil. — Vigot, Paris.
- SCHAFER (P.). — Erfahrungen mit pituitärländol. — *Münchener Medizin. Wochenschrift*.
- SCHAFER (E.-A.). — On internal secretion. — *Bul. Med. ass. Lancet*, 320, 1895.
- The function of the pituitary body. — *Proc. Royal Soc.*, 550, oct. 1909.
 - The physiological effects of extracts of the pituitary body. — *Journal of physiology*, 87, 1895.
 - Die Funktion des Gehirnanhangs (Hypophysis cerebri). — *Berner Universitätschriften*, H. 3, 1911.
 - A propos de classification of hormones. — *Proc. of the 17 th. Intern. Congr. med.*, London, II, 622, 1913.
- SCOT. — The relation of pancreatic extract to the sugar of the blood. — *Proc. soc. exp. bio. and med.*, 10, 101, 1913.

- SILVESTRINI. — Di alcune questioni relative alla patologia della secrezione interna. — *Rivista crit. d. clin. med.*, 22, X, 1910.
- Sul azione dell'estratto acquoso del bobo posteriore del ipofisi sulla pressione sanguineo et sul cuore. — *Rivista crit. d. clin. med.*, N. 28, 1905.
- SILVESTRINI et BADUEL. — Recherche pour préciser quelle est la partie active du lobe post de l'hypohyse. — *Nouv. Icon. de la Salpêtrière*, 1900.
- SMITH. — Thyroïde transplantation. — *Brit. med. Journ.* 21, I, 1911.
- STENSTROM. — Das pituitrin und die Adrenalm hyperglykanne. — *Biochemische Zeitschrift*, LVIII, 477, 1914.
- STERN (L.). — Le liquide céphalo-rachidien au point de vue de ses rapports avec la circulation sanguine et avec les éléments nerveux de l'axe cérébro-spinal. — *Arch. Suisse de Neur. et de Psych.*, 8, 215, 1921.
- Modifications fonctionnelles de la barrière hémato-encéphalique dans quelques conditions pathologiques expérimentales. — *C. R. de la Soc. de Phys. et d'Hist. nat. de Genève*, 39, 98, 1922.
- La barrière hémato-encéphalique en physiologie et en clinique. — *Schw. med. Wocenschs.*, 34, 1923.
- STERN (L.) et GAUTIER (Rd). — Passage simultané des substances dans le liquide céphalo-rachidien et les centres nerveux. — *C. R. de la Soc. de Phys. et d'Hist. nat. de Genève*, 35, 58, 1918.
- Le passage dans le liquide céphalo-rachidien des substances introduites dans la circulation générale et leur action sur le système nerveux central chez les différentes espèces animales. — *C. R. de la Soc. de Phys. et d'Hist. nat. de Genève*, 35, 91, 1918.
- Les rapports entre le liquide céphalo-rachidien et la circulation sanguine. — *Arch. internat. de Physiol.*, 17, 138, 1922.

- Les rapports entre le liquide céphalo-rachidien et les éléments nerveux de l'axe cérébro-spinal. — Arch. intern. de Physiol., 17, 391, 1922.
 - L'emploi de l'injection intraventriculaire comme méthode d'étude de l'action directe des substances sur les centres nerveux. — C. R. de la Soc. de Biol., 36, 648, 1922.
 - Rapport entre le liquide céphalo-rachidien des espaces ventriculaires et celui des espaces sous-arachnoïdien. — Arch. Int. Physiol., 20, 403, 1923.
 - Nouvelles observations concernant le fonctionnement de la barrière hémato-encéphalique. — C. R. de la Soc. de Physiol. et d'Hist. nat., Genève, 1924.
- TAKAMINE. — The Isolation of the active principle of the suprarenal gland. — American Journal of physiology, 1901.
- THAON. — Action des extraits d'hypophyse sur le rein. — C. R. Soc. Biologie, LXIX, 288, 1910.
- THAON et GARNIER. — Recherche sur l'ablation de l'hypophyse. — C. R. Soc. Biologie, LXII, 659, 1907.
- Note sur la sécrétion de l'hypophyse et ses vaisseaux évacuateurs. — C. R. Soc. Biol., 63, 1909.
- THOMPSON AND JOHNSTON. — Note on the effect of pituitary Feeding. — Journal of physiology, 33, 159, 1903.
- VINCENT. — The physiology of the suprarenal bodies. — Birmingham med. rev., 1896.
- A discussion of some points in connection with the suprarenal glands cortical and medullar. — Journ. of Anat. and physiol., 38, 34, 1903.
 - The pituitary Body. — British med. Journ., 5, 1910.
- WELTMANN. — Über das doppel brechende lipoid der Nieren. — Sieglers Beiträge Z. allgememe pathologie und pathologischen anatomie, 56, 278, 1903.
- WHITE (W.-H.). — On Addison's disease. — Practitioner, 82, 1909.

WIECHOWSKI. — Über exper. Bleinflussung des kontraktions.
zustandes des gefässe in schodelinnern. — Arch. für
experim. path. und pharmakologie, 22, 1905.